

ОБЗОРЫ

REVIEWS

Плазмоклеточные опухоли в гематологических классификациях 2022 г.: WHO-NAEM5 (ВОЗ, 5-й пересмотр) и ICC (Международная консенсусная классификация). Взгляд клинициста

Plasma Cell Tumors in Hematological Classifications of 2022: WHO-NAEM5 (WHO, 5th edition) and ICC (International Consensus Classification). A Clinician's View

С.В. Семочкин^{1,2}SV Semochkin^{1,2}

¹ МНИОИ им. П.А. Герцена — филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2-й Боткинский пр-д, д. 3, Москва, Российская Федерация, 125284

¹ PA Gertsen Moscow Oncology Research Institute, branch of the NMRC of Radiology, 3 2-i Botkinskii pr-d, Moscow, Russian Federation, 125284

² ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, ул. Островитянова, д. 1, Москва, Российская Федерация, 117997

² NI Pirogov Russian National Research Medical University, 1 Ostrovityanova ul., Moscow, Russian Federation, 117997

РЕФЕРАТ

ABSTRACT

В 2022 г. гематологическое сообщество столкнулось с весьма нетривиальным событием одновременной публикации двух конкурирующих классификаций опухолей кроветворной и лимфоидной тканей, подготовленных разными группами ведущих международных экспертов. На протяжении последних 20 лет общепризнанным стандартом диагностики служило несколько последовательных ревизий классификаций гематологических новообразований, опубликованных Всемирной организацией здравоохранения (ВОЗ) в 2001, 2008 и 2016 гг. Со времени издания 4-го пересмотра классификации ВОЗ (WHO-NAEM4) были накоплены новые клинико-патологические, биологические и молекулярные знания в данной области, что способствовало уточнению диагностических критериев ряда заболеваний, появлению новых терминов и утверждению понятий, ранее определяемых как требующие дальнейшего уточнения. Как результат была подготовлена очередная, уже 5-я по счету, редакция классификации ВОЗ опухолей кроветворной и лимфоидной тканей (WHO-NAEM5), опубликованная в виде предварительной статьи в журнале «Leukemia». При этом важно отметить, что окончательная версия «Синей книги ВОЗ» в 2023 г. так и не увидела свет, поэтому еще возможно внесение в нее отдельных дополнений. Кроме того, в том же 2022 г. в журнале «Blood» выходит статья «Международная консенсусная классификация зрелых лимфоидных опухолей», сокращенно — ICC. Авторский состав двух классификаций практически не пересекается. В настоящей обзорной статье в сравнительном аспекте рассматриваются две классификации с точки зрения новых диагностических критериев и верификации конкретных клинико-морфологических категорий. Преимущественно обзор сосредоточен на описании плазмоклеточных опухолей и родственных им В-клеточных лимфопролиферативных заболеваний, протекающих с секрецией моноклонального иммуноглобулина.

In 2022, the hematological community was faced with a rather non-trivial event of simultaneous publication of two competitive classifications of hematopoietic and lymphoid tumors drawn up by different teams of the international leading experts. During the last 20 years, the generally recognized standard used for diagnosis was provided by several consecutive editions of classifications of hematological neoplasms published by the World Health Organization (WHO) in 2001, 2008, and 2016. Since the 4th edition of the WHO classification (WHO-NAEM4), new clinicopathologic, biological, and molecular knowledge has accumulated in this area, which promoted the refinement of diagnostic criteria for some diseases, the emergence of new terms, and the endorsement of notions previously defined as requiring further clarification. As a result, the next 5th edition of the WHO classification of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues (WHO-NAEM5) was prepared and published as a preliminary article in the *Leukemia*. In this regard, it is worth noting that the final version of the WHO *Blue Book* was not released in 2023 and, therefore, can still be accomplished by some additions. Furthermore, in the same year of 2022, the *Blood* published the article “The International Consensus Classification of Mature Lymphoid Neoplasms” abbreviated to ICC. The authors of the two classifications hardly overlap. The present review compares these classifications with regard to new diagnostic criteria and verification of concrete clinicopathologic categories. The review largely focuses on plasma cell tumors and related B-cell lymphoproliferative diseases characterized by monoclonal immunoglobulin secretion.

Ключевые слова: множественная миелома, моноклональная гаммапатия неопределенного значения, болезнь холодных агглютининов, лимфо-плазмочитарная лимфома, AL-амилоидоз.

Получено: 24 сентября 2023 г.

Принято в печать: 4 марта 2024 г.

Для переписки: Сергей Вячеславович Семочкин, д-р мед. наук, профессор, 2-й Боткинский пр-д, д. 3, Москва, Российская Федерация, 125284; e-mail: semochkin_sv@rsmu.ru

Для цитирования: Семочкин С.В. Плазмочелочные опухоли в гематологических классификациях 2022 г.: WHO-НАЕМ5 (ВОЗ, 5-й пересмотр) и ICC (Международная консенсусная классификация). Взгляд клинициста. Клиническая онкогематология. 2024;17(2):94–108. DOI: 10.21320/2500-2139-2024-17-2-94-108

Keywords: multiple myeloma, monoclonal gammopathy of undetermined significance, cold agglutinin disease, lymphoplasmacytic lymphoma, AL amyloidosis.

Received: September 24, 2023

Accepted: March 4, 2024

For correspondence: Prof. Sergei Vyacheslavovich Semochkin, MD, PhD, 3 2-i Botkinskii pr-d, Moscow, Russian Federation, 125284; e-mail: semochkin_sv@rsmu.ru

For citation: Semochkin SV. Plasma Cell Tumors in Hematological Classifications of 2022: WHO-NAEM5 (WHO, 5th edition) and ICC (International Consensus Classification). A Clinician's View. Clinical oncohematology. 2024;17(2):94–108. (In Russ). DOI: 10.21320/2500-2139-2024-17-2-94-108

ВВЕДЕНИЕ

Плазмочелочные опухоли и близкие к ним лимфопролиферативные заболевания, протекающие с секрецией моноклонального иммуноглобулина (М-протеин), возникают из В-клеток поздних стадий дифференцировки и проходят несколько ступеней клональной прогрессии, начинающейся с этапа, получившего название моноклональной гаммапатии неопределенного значения (МГНЗ). Часть клинических проявлений данной патологии непосредственно обусловлена секрецией М-протеина и его аномальным отложением в избранных органах и тканях.

В 2022 г. была подготовлена очередная, уже 5-я по счету, редакция классификации Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) опухолей кроветворной и лимфоидной тканей (WHO-НАЕМ5), опубликованная в виде бета-релиза в журнале «Leukemia» [1]. В то же самое время в журнале «Blood» выходит статья «Международная консенсусная классификация зрелых лимфоидных опухолей» [2]. Авторский коллектив двух обсуждаемых работ практически не пересекается. Только два ведущих клинических специалиста в области терапии множественной миеломы (ММ) и моноклональных гаммапатий Shaji Kumar и Vincent Rajkumar участвовали в подготовке обеих публикаций. Представленные классификации имеют несомненные различия, однако их относительно немного. Считать различия интеллектуальным расколом в гематологическом сообществе было бы явным преувеличением. Большая часть разночтений скорее является отражением области неопределенности, когда фактических данных недостаточно и возможна их разная интерпретация. При этом никаких принципиальных различий во взглядах, естественно, нет. Исходя из этого возникает вполне резонный вопрос: зачем же одновременно было подготовлено две альтернативные классификации?

Собственно говоря, разработка и совершенствование классификаций — естественная практика академического сообщества. Подготовкой очередной редакции классификации ВОЗ в настоящее время

занимается специальная редакционная коллегия «Классификация опухолей ВОЗ» (WHO Classification of Tumours, WCT). В 2016 г. ВОЗ инициировала специальную программу (World Health Organization's Framework of Engagement with non-State Actors, FENSA) по взаимодействию с профильными негосударственными международными медицинскими организациями. В состав совета WCT входят постоянные члены, представляющие известные исследовательские организации, и эксперты, которых подбирают для разработки конкретного раздела классификации опухолей на основе анализа их публикационной активности, степени научности статей и географической инклюзивности.

Реорганизовать работу WCT пришлось в связи с тем, что на подготовку полного 4-го издания классификаций всех опухолей ВОЗ было потрачено чрезвычайно много времени и сил. В то же время текущие данные накапливаются в огромных количествах, а переиздавать «Синюю книгу ВОЗ» следует как минимум каждые 5–6 лет. По сути WCT — это огромный проект, в котором приняло участие более 2000 онкологов со всего мира. В подготовке классификации опухолей кроветворной и лимфоидной тканей ВОЗ 5-й редакции участвовало 420 экспертов. Непосредственно в разработке раздела, посвященного лимфоидным опухолям, принимали участие 83 эксперта (США — 38, Европа — 31, Азия — 11 и 3 — из других регионов). При этом в подготовке фрагмента в разделе парпротеинемических опухолей 4-й редакции классификации ВОЗ участвовало всего 13 экспертов, из которых лишь 2 ученым было предложено авторство в текущей редакции.

Таким образом, общая тенденция при подготовке 5-й редакции классификации ВОЗ заключалась в том, чтобы существенно расширить и обновить авторский состав по сравнению с версией 2016 г. Предыдущему редакционному комитету предлагалось взять на себя функцию отбора авторов и проверки создаваемого информационного контента. Экспертному сообществу Международной консенсусной классификации (ICC) было известно о подготовке 5-го издания ВОЗ, поскольку некоторые ученые работали редакторами

Таблица 1. Плазмоклеточные опухоли и близкие им заболевания, протекающие с секрецией парапротеина, в классификации ВОЗ 5-го пересмотра (WHO-NAEM5, 2022) [1]

Лимфоплазмочитарная лимфома / Lymphoplasmacytic lymphoma
● Лимфоплазмочитарная лимфома / Lymphoplasmacytic lymphoma
Моноклональные гаммапатии / Monoclonal gammopathies
● Болезнь холодных агглютининов / Cold agglutinin disease (новый термин*)
● IgM моноклональная гаммапатия неопределенного значения / IgM monoclonal gammopathy of undetermined significance
● Не-IgM моноклональная гаммапатия неопределенного значения / Non-IgM monoclonal gammopathy of undetermined significance
● Моноклональная гаммапатия ренального значения / Monoclonal gammopathy of renal significance (новый термин*)
Болезни депозитов моноклонального иммуноглобулина / Diseases with monoclonal immunoglobulin deposition
● Амилоидоз, связанный с иммуноглобулином (AL-амилоидоз) / Immunoglobulin-related (AL) amyloidosis (пересмотренный термин*)
● Болезнь депозитов моноклонального иммуноглобулина / Monoclonal immunoglobulin deposition disease (пересмотренный термин*)
Болезни тяжелых цепей / Heavy chain diseases
● Болезнь тяжелых μ -цепей (IgM) / Mu heavy chain disease
● Болезнь тяжелых γ -цепей (IgG) / Gamma heavy chain disease
● Болезнь тяжелых α -цепей (IgA) / Alpha heavy chain disease
Плазмоклеточные опухоли / Plasma cell neoplasms
● Плазмоцитома / Plasmacytoma
● Плазмоклеточная миелома / Plasma cell myeloma
● Плазмоклеточные опухоли с ассоциированным паранеопластическим синдромом (POEMS, TEMPI, AESOP) / Plasma cell neoplasms with associated paraneoplastic syndrome (POEMS, TEMPI, AESOP) (новый термин AESOP*)

* Изменение в сравнении с классификацией ВОЗ 2016 г.

в предыдущих изданиях, но не смогли ограничиться отведенной им ролью и предпочли отказаться от дальнейшего сотрудничества.

В подготовке ICC (2022) раздела, посвященного зрелым В-клеточным опухолям, участвовало 73 ведущих клинических гематолога, молекулярных биолога, генетика и патоморфолога (США — 36, Канада — 1, Европа — 27, Азия — 4, Южная Америка — 3, Австралия — 1). При этом доля клинических гематологов в ICC была существенно выше (44/73, 60 %), чем в WCT (11/83, 13 %). По всей вероятности, идея подготовки ICC связана с неудовлетворенностью клиницистов работой, проводимой экспертами ВОЗ, и своей отстраненностью от принятия важных решений. В определенной степени ICC 2022 г. возвращает нас к традиции пересмотренной Европейско-американской классификации лимфоидных новообразований (REAL, 1994), когда впервые международными усилиями удалось объединить накопившиеся на тот момент клинические и патоморфологические знания, что легло в основу создания и последующих пересмотров классификации ВОЗ.

В настоящем обзоре предпринята попытка с позиций клинического гематолога сравнить между собой две классификации 2022 г. (WHO-NAEM5 и ICC) в той их части, которая посвящена парапротеинемическим опухолям (табл. 1 и 2).

Таблица 2. Плазмоклеточные опухоли и другие заболевания, протекающие с секрецией парапротеина, в Международной консенсусной классификации (ICC, 2022) [2]

Лимфоплазмочитарная лимфома / Lymphoplasmacytic lymphoma
● Макроглобулинемия Вальденстрема / Waldenström macroglobulinemia
Моноклональная гаммапатия неопределенного значения (МГНЗ), протекающая с секрецией IgM / Immunoglobulin M (IgM) monoclonal gammopathy of undetermined significance (MGUS)
● IgM МГНЗ, плазмоклеточный вариант / IgM MGUS, plasma cell type*
● IgM МГНЗ без дополнительных уточнений / IgM MGUS, not otherwise specified (NOS)*
Первичная болезнь холодных агглютининов / Primary cold agglutinin disease*
Болезни тяжелых цепей / Heavy chain diseases
● Болезнь тяжелых μ -цепей / Mu heavy chain disease
● Болезнь тяжелых γ -цепей / Gamma heavy chain disease
● Болезнь тяжелых α -цепей / Alpha heavy chain disease
Плазмоклеточные опухоли / Plasma cell neoplasms
● Не-IgM МГНЗ / Non-IgM MGUS
● Множественная миелома (ММ; ранее — плазмоклеточная миелома) / Multiple myeloma (plasma cell myeloma)*
● ММ с повторяющимися хромосомными аномалиями / Multiple myeloma with recurrent genetic abnormality
— ММ с транслокациями, вовлекающими гены семейства <i>CCND</i> / Multiple myeloma with <i>CCND</i> family translocation
— ММ с транслокациями, вовлекающими гены семейства <i>MAF</i> / Multiple myeloma with <i>MAF</i> family translocation
— ММ с транслокациями, вовлекающими ген <i>NSD2</i> / Multiple myeloma with <i>NSD2</i> translocation
— ММ с гипердиплоидным кариотипом / Multiple myeloma with hyperdiploidy
● ММ без дополнительных уточнений / Multiple myeloma, NOS
● Солитарная плазмоцитома кости / Solitary plasmacytoma of bone
● Внекостная плазмоцитома / Extracranial plasmacytoma
Болезни депозитов моноклонального иммуноглобулина / Monoclonal Ig deposition diseases
● Амилоидоз легкой цепи иммуноглобулина (AL-амилоидоз) / Ig light chain amyloidosis (AL)*
● Ограниченный AL амилоидоз / Localized AL amyloidosis*
● Болезнь депозитов легких и тяжелых цепей / Light chain and heavy chain deposition disease

* Изменение в сравнении с классификацией ВОЗ 2016 г.

ОПУХОЛИ, ПРОТЕКАЮЩИЕ С СЕКРЕЦИЕЙ МОНОКЛОНАЛЬНОГО ПАРАПРОТЕИНА КЛАССА IgM

IgM МГНЗ

Согласно классификации ВОЗ 5-й редакции, диагноз IgM МГНЗ правомочен в случае выявления в крови моноклонального парапротеина IgM в концентрации менее 30 г/л, доказанной лимфоплазмочитарной инфильтрации костного мозга менее 10 % исследованного объема трепанобиоптата и, соответственно, при отсутствии признаков поражения органов-мишеней, которые можно было бы объяснить лимфопролиферативным заболеванием [1]. Большинство случаев IgM МГНЗ представляет собой этап, предшествующий лимфоплазмочитарной лимфоме (ЛПЛ) или другим В-клеточным опухолям [3]. В редких случаях ММ, протекающих с секрецией IgM, опухолевая эволюция также проходит

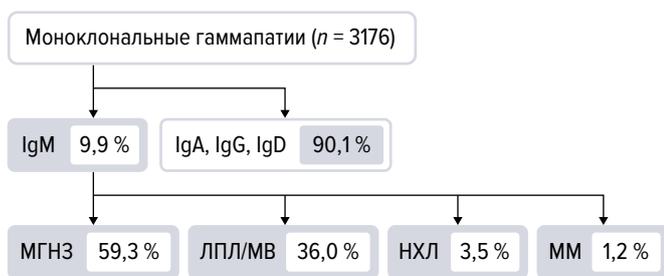


Рис. 1. Нозологическая структура IgM-секретирующих опухолей, развившихся в результате прогрессии IgM МГНЗ (цит. по [5]) ЛПЛ — лимфоплазмочитарная лимфома; МВ — макроглобулинемия Вальденстрема; МГНЗ — моноклональная гаммапатия неопределенного значения; ММ — множественная миелома; НХЛ — неходжкинские лимфомы.

Fig. 1. The nosological structure of IgM-secreting tumors induced by IgM MGUS progression (quoted from [5]) ЛПЛ — lymphoplasmocytic lymphoma; МВ — Waldenstrom macroglobulinemia; МГНЗ — monoclonal gammopathy of undetermined significance; ММ — multiple myeloma; НХЛ — non-Hodgkin lymphomas.

через стадию IgM МГНЗ [4]. По данным Университета La Sapienza (Италия), из 317 длительно наблюдавшихся пациентов с IgM МГНЗ прогрессирование в ЛПЛ отмечено у 114 (36 %) больных, в IgM-секретирующие неходжкинские лимфомы (НХЛ) — у 11 (3,5 %), в ММ — лишь у 4 (1,2 %) (рис. 1) [5].

В соответствии с ICC-2022 предлагается дифференцировать IgM МГНЗ на два подтипа [2]. Случаи **IgM МГНЗ с миеломной направленностью (IgM MGUS, plasma cell type)** протекают с t(11;14)(q13;q32) или с другими цитогенетическими абберациями, типичными для ММ, субстрат представлен преимущественно клональными плазматическими клетками (КПК) с экспрессией гена *MYD88* дикого типа. Все остальные случаи должны классифицироваться как **IgM МГНЗ без дополнительных уточнений (IgM MGUS, NOS)**. Второй вариант получается более гетерогенным и включает случаи с мутацией в гене *MYD88*.

Таким образом, алгоритм обследования пациентов с IgM МГНЗ должен включать молекулярный анализ мутаций в гене *MYD88* и флуоресцентную гибридизацию *in situ* (FISH) выделенных с помощью магнитной селекции клеток CD138+ на основные цитогенетические абберации, характерные для ММ. Практическая ценность подобной рекомендации представляется сомнительной, поскольку в настоящее время этой категории пациентов в обоих случаях невозможно ничего предложить, кроме наблюдательной тактики.

Лимфоплазмочитарная лимфома

В соответствии с традиционным определением ВОЗ под ЛПЛ понимают опухоль, состоящую из малых В-лимфоцитов, плазмочитоидных лимфоцитов и плазматических клеток, не соответствующую диагностическим критериям других В-клеточных лимфопролиферативных заболеваний, которые также могут иметь черты плазмочитарной дифференцировки [1]. В большинстве случаев ЛПЛ поражает костный мозг, реже — селезенку, лимфатические узлы и периферическую кровь. Возможны экстранодальные поражения.

Большинство случаев ЛПЛ сопровождается секрецией моноклонального парапротеина класса IgM. При ЛПЛ сочетание поражения костного мозга и секреции моноклонального IgM получило название макроглобулинемии Вальденстрема (МВ). Это заболевание впервые описал в 1944 г. шведский врач Jan Gosta Waldenstrom (1906–1996), представив 2 пациентов с носовыми и десневыми кровотечениями, лимфаденопатией, анемией, тромбоцитопенией, высокими СОЭ и лимфоцитарной инфильтрацией костного мозга [6]. Приблизительно в 5 % случаев при ЛПЛ может наблюдаться продукция моноклонального IgA или IgG, но под определение МВ такая опухоль не подпадает. Для морфологической диагностики ЛПЛ конкретный вариант секреции парапротеина значения не имеет.

Лимфоплазмочитарные инфильтраты в гистологических препаратах костного мозга могут характеризоваться узловым, интерстициальным или диффузным типом роста. Согласно классификации ВОЗ, опухолевые лимфоплазмочитарные инфильтраты при ЛПЛ должны занимать не менее 10 % исследованного по трепанобиоптату костного мозга [1]. Это пороговое значение периодически вызывает споры. В частности, данное требование противоречит определению, предложенному на Международном семинаре по МВ еще в 2003 г., согласно которому допустимо диагностировать ЛПЛ при поражении менее 10 % костного мозга [7]. Чтобы разрешить очевидное противоречие, эксперты ICC-2022 определили, что диагноз ЛПЛ может быть поставлен в случаях с наличием патологических агрегатов клональных В-лимфоцитов и плазматических клеток, даже если они занимают менее 10 % площади трепанобиоптата костного мозга [2]. В ситуации, когда неясно, являются ли лимфоидные агрегаты реактивными или опухолевыми, наиболее подходящим диагнозом будет IgM МГНЗ. В лимфатических узлах в классических случаях ЛПЛ наблюдается частичное сохранение гистологической архитектуры с участками монотонной диффузной инфильтрации малыми лимфоцитами со зрелым хроматином и скудной цитоплазмой. В относительно небольшом количестве присутствуют плазмочитоидные лимфоциты и плазматические клетки [8]. В плазматических клетках могут быть обнаружены PAS-позитивные включения, содержащие моноклональный иммуноглобулин в виде телец Русселя в цитоплазме и телец Датчера в ядрах. Иногда может наблюдаться почти полное стирание нормальной гистоархитектуры лимфатического узла.

Для ЛПЛ характерен относительно неспецифический иммунофенотип, частично совпадающий с таковым при других индолентных В-клеточных лимфоидных опухолях [1, 8]. Определяющей является экспрессия на опухолевых клетках CD19, CD20 и sIgM. Наибольшие трудности вызывает дифференциальный диагноз с лимфомой маргинальной зоны (ЛМЗ) [9]. Как правило, экспрессия CD5, CD10 и CD23 при ЛПЛ отсутствует, однако позитивность по отдельным антигенам не исключает диагноза. Часто лимфоциты экспрессируют CD25 и CD38, но в отличие от ММ плазматические клетки при ЛПЛ положительны по CD19 и отрицательны по CD56. Отличить ЛПЛ от ЛМЗ позволяет отсутствие экспрессии IRTA1 и CD180, но это также не абсолютно [10].

Молекулярные исследования мутаций в генах *MYD88* и *CXCR4* при подозрении на ЛПЛ/МВ настоятельно рекомендуются экспертами как ВОЗ, так и ICC, хотя и не являются обязательными для постановки диагноза [11]. Мутации в домене TIR (3p22.2) гена *MYD88* обнаруживаются в более 90 % случаев ЛПЛ. В основном это мутация L265P, но возможны другие точечные нуклеотидные замены [12]. Сам по себе белок MyD88 играет ключевую роль во врожденном и адаптивном иммунитете, обеспечивая активацию иммунных клеток через интерлейкин-1 и Toll-подобные рецепторы [13]. Небольшое число случаев ЛПЛ протекает с экспрессией гена *MYD88* дикого типа, но с альтернативными мутациями в генах, кодирующих белки, которые функционируют в сигнальном пути NF-κB уже после MyD88. К настоящему времени нет достаточных оснований считать случаи ЛПЛ с экспрессией гена *MYD88* дикого типа самостоятельным вариантом болезни.

Мутации в гене *CXCR4* (WHIM) обнаруживаются в 20–29 % случаев ЛПЛ и связаны с клинически выраженным синдромом гипервязкости, слабым ответом на ибрутиниб [14, 15] и худшей выживаемостью пациентов, не получавших лечения [16].

Для выявления мутаций в генах *MYD88* и *CXCR4* следует использовать методы, чувствительность которых позволяет обнаружить не менее 1–2 % опухолевых клеток, например аллель-специфическую полимеразную цепную реакцию (ПЦР), цифровую капельную ПЦР или секвенирование нового поколения (NGS) [11]. Для анализа необходимо получить аспират костного мозга, поскольку при исследовании образцов периферической крови слишком высока вероятность ложноотрицательных результатов.

Мутация в гене *MYD88* (L265P) считается относительно специфичной для ЛПЛ/МВ и IgM МГНЗ, однако ее также можно обнаружить в небольшом числе случаев ЛМЗ, MALT-лимфомы и IgM-амилоидоза (табл. 3). При этом важно, что мутация L265P в гене *MYD88* никогда не выявляется при IgM-варианте ММ [17].

При цитогенетическом исследовании у $\frac{1}{3}$ больных с ЛПЛ/МВ выявляется del(6q) [18]. Помимо относительно специфичной del(6q) в разных сочетаниях наблюдаются утраты хромосом 17, 18, 19, 20, 21, 22, X и Y, трисомии хромосом 3, 4, 12 и 18, а также del(11p), del(13q) и del(17p) [19, 20]. В 15 % случаев при ЛПЛ/МВ выявляется комплексный кариотип [20].

Первичная болезнь холодовых агглютининов (новый термин)

Первичная болезнь холодовых агглютининов (пБХА) впервые выделена как в классификации WHO-NAEM5, так и в классификации ICC-2022 в качестве новой диагностической категории, отличающейся от ЛПЛ/МВ, IgM МГНЗ и ЛМЗ [1, 2]. Заболеваемость пБХА варьирует от 0,5 до 1,9 случая на 1 млн населения в год [21]. В странах с холодным климатом это заболевание встречается чаще. На долю пБХА приходится около 15–30 % всех случаев аутоиммунной гемолитической анемии (АИГА).

Согласно Международному консенсусу по АИГА, под пБХА следует понимать АИГА без клинически явного фонового онкологического процесса, обу-

Таблица 3. Частота выявления мутации L265P в гене *MYD88* при В-клеточных лимфопролиферативных заболеваниях (цит. по [17])

Заболевание	Число пациентов	Частота мутации L265P в гене <i>MYD88</i> , %
Макроглобулинемия Вальденстрема	470	67–100
IgM МГНЗ	164	10–87
MALT-лимфома	105	0–9
Лимфома маргинальной зоны	325	0–21
Множественная миелома, включая секретирующую IgM	188	0
Хронический лимфолейкоз	412	0–43

MALT — мукозо-ассоциированная лимфоидная ткань; МГНЗ — моноклональная гаммапатия неопределенного значения.

словленную антиэритроцитарными антителами к C3d-компоненту комплемента (холодовые агглютинины — ХА) [22]. Диагноз подтверждается прямой моноспецифической пробой Кумбса с титром холодовых антител 1:64 и более, определяемой при температуре 4 °C. В более 90 % случаев ХА представляют собой антитела изотипа IgMκ со специфичностью к антигену I, присутствующему на эритроцитах всех групп крови [23]. Варианты с изотипами IgG, IgA и легкими цепями λ являются редкими находками [24]. В отношении антиэритроцитарных антител к IgG проба Кумбса должна быть отрицательной или слабоположительной. ХА при пБХА представляют собой моноклональные антитела, являющиеся продуктом клональных В-клеток костного мозга [25]. Кроме того, ХА может продуцировать небольшой компартмент долгоживущих и устойчивых к иммунохимиотерапии плазматических клеток [26]. Моноклональный IgMκ в сыворотке может быть обнаружен с помощью капиллярного электрофореза, электрофореза в агарозном геле или иммунофиксации. В большинстве случаев вариабельный регион тяжелой цепи IgMκ кодируется геном *IGHV4-34*, а вариабельный регион легкой цепи — геном *IGKV3-20* или *IGHV3-15* [27].

Еще одним лабораторным признаком пБХА служит обнаружение в крови или костном мозге популяции клональных В-лимфоцитов при условии отсутствия каких-либо других «клинических или радиологических проявлений злокачественной опухоли» [22]. Все случаи пБХА, связанные с явным лимфопролиферативным процессом с поражением лимфатических узлов и/или со значительной спленомегалией, следует трактовать как вторичную пБХА или, что тождественно, как синдром ХА.

В условиях переохлаждения в периферической крови происходит взаимодействие ХА с антигенами на мембране эритроцитов, что приводит к их агглютинации (рис. 2).

Дальнейшее связывание образовавшихся агрегатов эритроцитов с белком C1 комплемента запускает классический путь активации комплемента [28]. Гемолиз — внесосудистый, опосредованный опсонизацией эритроцитов, взаимодействием с C3b-компонентом комплемента и последующим фагоцитозом макрофагами, в основном ретикулоэндотелиальной системы печени. При этом у отдельных

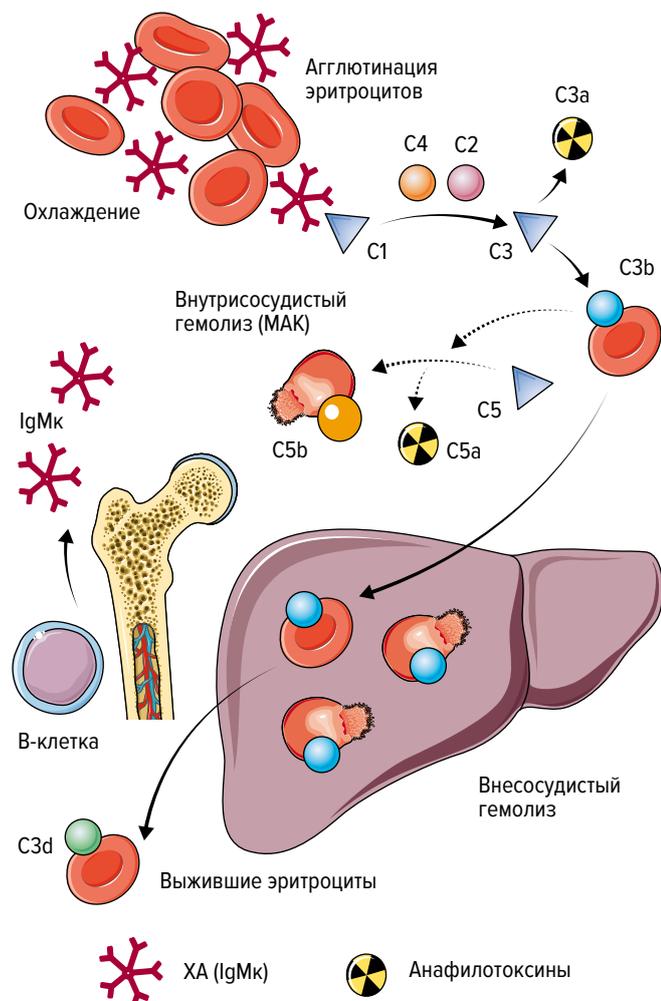


Рис. 2. Классический путь активации системы комплемента опосредует гемолиз при пБХА. Черные стрелки указывают основные пути активации комплемента, серые пунктирные — второстепенные пути

C1, C2 и т. д. — белки системы комплемента; МАК — мембраноатакующий комплекс; ХА — холодовой агглютинин.

Fig. 2. Classical complement pathway-mediated hemolysis in pCAD. Major pathways of complement activation indicated by the black arrows; minor pathways of complement activation indicated by the grey dashed arrows

C1, C2, etc. — complement proteins; МАК — membrane attack complex; ХА — cold agglutinin.

пациентов небольшая часть эритроцитов на терминальном этапе активации комплемента подвергается внутрисосудистому гемолизу.

Гистологическим субстратом пБХА в подавляющем большинстве случаев является индолентное БХА-ассоциированное лимфопролиферативное заболевание костного мозга (CAD-associated lymphoproliferative disorder) с весьма характерными морфологическим, иммунофенотипическим и молекулярным паттернами [27]. Чаще всего поражение костного мозга выглядит как формирование агрегатов или узелков, состоящих из мономорфных малых В-клеток. В среднем опухолевые пролифераты занимают около 10 % срединной зоны исследуемого пространства. Значительно реже встречается вариант, когда обнаруживаются в небольшом количестве лишь рассеянные В-лимфоциты и плазматические клетки. Плазмциты и В-клетки демонстрируют сходную рестриktion тяжелых и

легких цепей иммуноглобулина. Характерные для ЛПЛ плазмоцитоподобные лимфоциты отсутствуют.

В целом лимфоидная инфильтрация костного мозга при пБХА по своим морфологическим и иммунологическим характеристикам близка к ЛПЛ/МВ и ЛМЗ. Клональные В-лимфоциты экспрессируют легкую цепь κ, CD20, PAX5, CD79b, FMC7 и могут быть обнаружены в костном мозге методами иммуногистохимии или проточной цитометрии [27]. Экспрессия CD10, BCL-6 и циклина D1 отсутствует, а CD5 может быть как положительным, так и отрицательным. Значительно облегчает диагностику отсутствие в случае пБХА мутации L265P в гене *MYD88*, столь патогномичной для ЛПЛ/МВ. Кроме того, при молекулярном исследовании костного мозга у пациентов с пБХА были обнаружены другие достаточно специфичные мутации и цитогенетические aberrации. В частности, выявляются трисомии хромосом 3, 12 и 18 [29]. С помощью NGS при пБХА были обнаружены мутации в генах *KMT2D* и *CARD11* [30]. Указанные молекулярно-цитогенетические находки свидетельствуют о том, что пБХА более тесно связана с ЛМЗ, чем с ЛПЛ/МВ. Однако пока нет достаточных доказательств, чтобы рассматривать пБХА в качестве подтипа ЛМЗ [2].

ПЛАЗМОКЛЕТОЧНЫЕ ОПУХОЛИ

Морфологическим субстратом плазмноклеточных опухолей являются преимущественно терминально дифференцированные плазматические клетки без сопутствующей пролиферации более ранних В-клеток, как это характерно для ЛПЛ и других зрелых В-клеточных лимфом [1].

Систематизация плазмноклеточных опухолей предусматривает деление этих заболеваний на три основные группы, различающиеся по своим клиническим и биологическим характеристикам:

- 1) **множественная миелома** — самая частая злокачественная опухоль с диффузной инфильтрацией костного мозга КПК и поражением органов-мишеней, прежде всего почек и костей;
- 2) локализованные плазмноклеточные опухоли — **солитарная плазмноклеточная опухоль (плазмноклеточная миелома) и экстрамедуллярная (внекостная) плазмноклеточная опухоль**, протекающие без массивной инфильтрации костного мозга (< 10 % КПК);
- 3) заболевания, в патофизиологии которых на первый план выступает проблема отложения аномальных иммуноглобулинов в тканях, включая **AL-амилоидоз и болезни депозитов легких и тяжелых цепей иммуноглобулинов неамилоидной природы**.

Доклинической (бессимптомной) стадией клональной эволюции плазмноклеточной болезни, практически всегда предшествующей ММ, является МГНЗ. В части случаев прослеживается промежуточная стадия — тлеющая множественная миелома (ТМ), биологически располагающаяся между МГНЗ и ММ (рис. 3). МГНЗ связана с риском прогрессирования в ММ, близкие к ней опухоли или AL-амилоидоз за 1-й год наблюдения приблизительно на уровне 1–2 %, а ТМ — около 10–20 % [31].

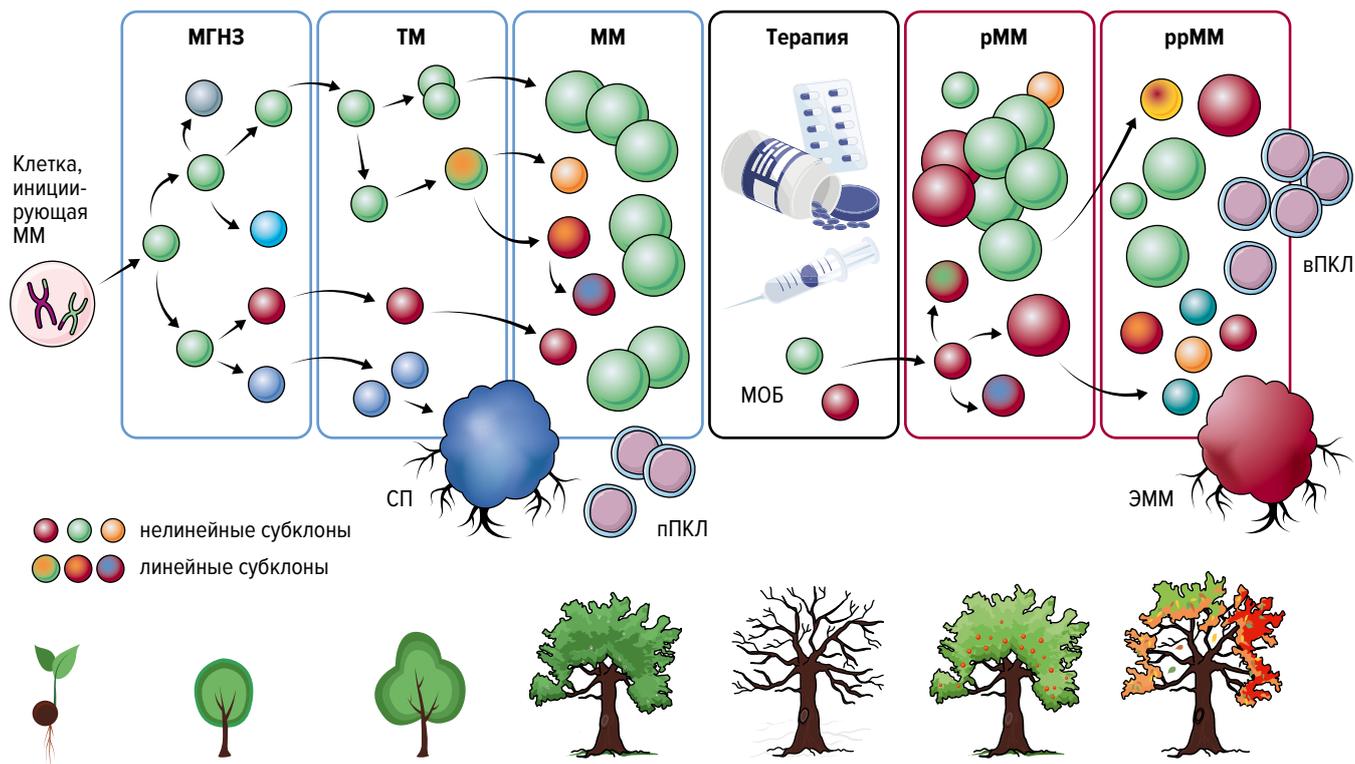


Рис. 3. Схема клональной эволюции плазмноклеточных опухолей
 МГНЗ — моноклональная гаммапатия неопределенного значения; ММ — множественная миелома; МОБ — минимальная остаточная болезнь; ПКЛ — плазмноклеточный лейкоз (п — первичный, в — вторичный); рММ — рецидивирующая ММ; ррММ — рецидивирующая/рефрактерная ММ; СП — солитарная плазмцитомы; ТМ — тлеющая миелома; ЭММ — экстрамедуллярная миелома.

Fig. 3. A schematic diagram of clonal evolution of plasma cell tumors
 МГНЗ — monoclonal gammopathy of undetermined significance; ММ — multiple myeloma; МОБ — minimal residual disease; ПКЛ — plasma cell leukemia (п — primary, в — secondary); рММ — relapsed MM; ррММ — relapsed/refractory MM; СП — solitary plasmacytoma; ТМ — smoldering myeloma; ЭММ — extramedullary myeloma.

Таблица 4. Критерии диагностики множественной миеломы (IMWG, 2014)

МГНЗ	ТМ	ММ
<ul style="list-style-type: none"> ● М-протеин < 30 г/л (сыворотка) и белок Бенс-Джонса < 500 мг/сут (моча) <p>плюс</p> <ul style="list-style-type: none"> ● < 10 % КПК в костном мозге <p>плюс</p> <ul style="list-style-type: none"> ● Отсутствие признаков SLiM-CRAB 	<ul style="list-style-type: none"> ● М-протеин ≥ 30 г/л (сыворотка) или белок Бенс-Джонса ≥ 500 мг/сут (моча) <p>и/или</p> <ul style="list-style-type: none"> ● 10–59 % КПК в костном мозге <p>плюс</p> <ul style="list-style-type: none"> ● Отсутствие признаков SLiM-CRAB 	<ul style="list-style-type: none"> ● ≥ 10 % КПК в костном мозге либо подтвержденная исследованием биоптата костная или экстрамедуллярная плазмцитомы <p>плюс</p> <ul style="list-style-type: none"> ● ≥ 1 признака SLiM-CRAB

IMWG — Международная рабочая группа по ММ; КПК — клональные плазматические клетки; МГНЗ — моноклональная гаммапатия неопределенного значения; ММ — множественная миелома; ТМ — тлеющая миелома.

Не-IgM МГНЗ

Критерии диагностики МГНЗ, ТМ и ММ, предложенные в 2014 г. Международной рабочей группой по множественной миеломе (IMWG), были воспроизведены в ICC-2022 (табл. 4) [2, 32].

Критерии SLiM-CRAB, определяющие ММ:

- КПК в костном мозге ≥ 60 % (**Sixty**).
- Соотношение вовлеченных и невовлеченных свободных легких цепей (СЛЦ) в сыворотке ≥ 100 при условии концентрации вовлеченных СЛЦ ≥ 100 мг/л (**Light chain**).
- > 1 очагового поражения костного мозга ≥ 5 мм по данным МРТ (**MRI**).
- Кальций > 2,75 ммоль/л или на > 0,25 ммоль/л выше верхней границы нормы (**Calcium**).
- Миеломная нефропатия (клиренс креатинина < 40 мл/мин или креатинин сыворотки > 2 мг/дл) (**Renal**).

- Анемия (гемоглобин < 100 г/л или на > 20 г/л ниже нормальных значений) (**Anemia**).
- Один или несколько фокусов остеолиза на рентгенограммах костей по данным КТ или ПЭТ-КТ с ¹⁸F-ФДГ (**Bone disease**).

Не-IgM МГНЗ достаточно распространена в популяции и может быть выявлена у 3–4 % вполне здоровых людей старше 50 лет [33]. Указанный диагноз требует одновременного выполнения трех условий: 1) ограниченное поражение костного мозга (< 10 % КПК), 2) невысокая секреция моноклонального белка типа не-IgM (< 30 г/л) или клональной легкой цепи иммуноглобулина и, что крайне важно, 3) отсутствие признаков SLiM-CRAB, которые будут трактоваться уже как ММ. Следует отметить, что клональность по легким цепям иммуноглобулинов при небольшом количестве плазматических клеток в костном мозге не всегда может быть четко подтверждена.

Если у пациента имеются критерии, соответствующие МГНЗ, и одновременно обнаруживаются проявления системного отложения амилоида AL-типа, диагноз будет звучать как AL-амилоидоз. Современная морфологическая диагностика амилоидоза предусматривает не только его обнаружение с помощью окраски конго красным, но и обязательное типирование амилоида, поскольку это определяет терапию [34]. Эффективным методом типирования амилоида служит иммуногистохимическое исследование с применением антисывороток к основным типам амилоидного белка (специфические антитела против белка AA, легких цепей иммуноглобулинов, транстиретина и β 2-микроглобулина). В части случаев иммуногистохимическая оценка и дополнительные методы окрашивания (перманганат калия, щелочной гуанидин) не дают четкого представления о типе амилоида. «Золотым стандартом» типирования амилоида является масс-спектрометрия, но данное исследование не столь широко доступно по сравнению с иммуногистохимическим.

Моноклональная гаммапатия ренального значения

Концепция моноклональной гаммапатии ренального значения (МГРЗ) была сформулирована Международной группой по изучению поражения почек и моноклональной гаммапатии (IKMG Research Group) в 2019 г. Патологическое состояние описывается как обусловленное пролиферацией клона В-клеток или плазматических клеток, не достигающее критериев ММ или другого В-клеточного лимфопролиферативного заболевания, требуемых для начала противоопухолевого лечения, но с продуцированием нефротоксичного М-протеина [35]. Дальнейшая цепь событий заключается в специфическом повреждении почек и прогрессирующей утрате их функциональных резервов. Нарастающая дисфункция почек, таким образом, служит определяющим фактором в пользу инициации лечения. Цель терапии в данном случае заключается в эрадикации патологического клона клеток, секретирующих нефротоксичный М-протеин. Эксперты ВОЗ в классификации WHO-НАЕМ5 включили МГРЗ в раздел плазмноклеточных опухолей [1]. Такое положение представляется чрезвычайно важным, поскольку в силу отсутствия МГРЗ в перечне гематологических злокачественных опухолей эта категория пациентов в нашей стране была исключительно предметом заботы нефрологического сообщества, не имевшего реального доступа и возможности применения современных противоопухолевых препаратов [36].

Болезни почек, связанные с МГРЗ, разнообразны, и их список продолжает расширяться. Патология почек может проявляться в виде заболевания клубочков, тубулопатий и поражения сосудов с различной клинической картиной [37]. В дополнение к эффектам непосредственного накопления М-протеина в почечной ткани значение может иметь аутоиммунная активность секретируемого иммуноглобулина, активация системы комплемента и секреция провоспалительных цитокинов неопластическими клетками. Диагностика МГРЗ сложна из-за широкого спектра вариантов

этой патологии. В ряде ситуаций достаточно сложно подтвердить патогенетическую связь между наличием М-протеина или клональных СЛЦ в сыворотке с заболеванием почек [38]. Диагностика опухолевой лимфопролиферации требует выполнения иммунофенотипических и молекулярных исследований, направленных на выявление В-клеточного клона. Идентификация М-протеина в крови и моче проводится с использованием методов иммунофиксации и Freelite для определения СЛЦ [36]. Помимо этого требуется обязательное выполнение нефробиопсии с гистологическим, иммуноморфологическим и ультраструктурным исследованиями, позволяющими подтвердить специфическое поражение почек. Базовым признаком МГРЗ является обнаружение депозитов парапротеина моноклональной природы в компартментах почки. Тип М-протеина, выявленного в сыворотке или моче, должен совпадать с таковым при исследовании ткани почки.

Секреция М-протеина, лежащего в основе МГРЗ, может быть как типа IgM, так и не-IgM. Классификация ICC-2022 не выделяет МГРЗ, оставляя ее в рамках IgM или не-IgM МГНЗ, поскольку эксперты сосредоточены на онкологической патологии без обсуждения паранеопластических синдромов, к которым МГРЗ, без сомнения, и относится.

Тлеющая множественная миелома

Термин «тлеющая миелома» введен Robert Kyle и Philip Greipp в 1980 г. как промежуточная стадия между МГНЗ и ММ [39]. В США заболеваемость ТМ составляет 0,9 случая на 100 000 населения с медианой возраста 67 лет [40]. Опухолевая нагрузка при ТМ существенно выше, чем при МГНЗ. Для ТМ достаточно наличия любого критерия, включая уровень парапротеина (IgG или IgA) в сыворотке 30 г/л и более, М-протеина в моче 500 мг/сут и более и/или инфильтрацию костного мозга КПК в пределах 10–59 %. Точно так же, как при МГНЗ, признаки ММ, требующей начала лечения (SLiM-CRAB), отсутствуют. Критерии SLiM были предложены IMWG в 2014 г. для того, чтобы выделять случаи ТМ с высоким риском приближающейся трансформации в симптоматическую ММ и начинать лечить их раньше, еще до появления осложнений, например патологических переломов костей или миеломной нефропатии [32].

Популяция пациентов с ТМ достаточно гетерогенная, и к настоящему времени нет абсолютных молекулярных или морфологических маркеров — предвестников скорой прогрессии. Приблизительно у 30 % пациентов с ТМ не будет прогрессирования в ближайшие 10 лет и не потребуются никакого лечения (рис. 4).

Риск прогрессирования можно косвенно оценить по обычным клиническим и лабораторным показателям, например, с помощью простой модели «20/2/20», предложенной в клинике Мейо (США) [42]. Схема предполагает учитывать три параметра: 1) количество КПК в костном мозге более 20 %; 2) М-протеин в сыворотке более 2 г/дл; 3) соотношение между вовлеченными и невовлеченными СЛЦ в сыворотке выше 20. Каждый признак дает 1 балл, а их сумма определяет группу риска (табл. 5).

Пациентов с ТМ высокого риска, по всей вероятности, следует рассматривать в качестве кандидатов на раннее начало лечения, однако четких рекомендаций по этому вопросу нет [43].

Множественная миелома

ММ — клональная плазмоклеточная опухоль, составляющая около 10 % новообразований системы крови. Заболеваемость ММ определяется на уровне 4,5–6 случаев на 100 000 человек в Европе. Чаще это пожилые люди с медианой возраста к началу болезни 72 года [44]. По мнению экспертов, представивших Международную консенсусную классификацию, термин «множественная миелома» должен заменить понятие «плазмоклеточная миелома», введенное в классификации ВОЗ 2016 г., но не используемое в клинической практике [2].

ММ диагностируется у пациентов с морфологически подтвержденной болезнью, отвечающей любому из критериев SLiM-CRAB. Важно отметить, что процентное содержание плазматических клеток в костном мозге следует оценивать как цитологически по миелограмме, так и по препаратам трепанобиоптата подвздошной кости. Несмотря на то что гистологическое исследование дает лишь полуколичественную оценку, в ряде случаев, когда по миелограмме получается «недостаточное» количество плазматических клеток, анализ трепанобиоптата позволяет верифицировать диагноз. Все пограничные случаи с небольшим количеством плазматических клеток в костном мозге требуют проведения проточной цитофлуориметрии для подтверждения их клональной природы. Для достоверного количественного определения плазматических клеток в трепанобиоптате рекомендуется использовать иммуногистохимическое окрашивание на маркеры CD38, CD138 и MUM1. CD138 — это основной специфический маркер плазматических клеток, но следует отметить, что экспрессия этого антигена при ММ может быть слабой. Диагностические трудности также создает то, что яркая экспрессия CD138 помимо ММ характерна для плоскоклеточного рака и аденокарцином различных локализаций [45].

Как правило, экспрессия CD38 на миеломных клетках более слабая, чем на нормальных плазматических клетках, а CD138, наоборот, более яркая [46]. Аберрантный иммунофенотип определяется в 90 % случаев ММ и подразумевает отсутствие на нормальных плазматических клетках экспрессии CD56 (60–75 %), CD117 (30–32 %) и наличие слабой экспрессии CD20 (17–30 %). В отличие от нормальных плазматических клеток экспрессия CD19 и CD45 отсутствует в 96 и 73 % случаев ММ соответственно. CD27 и CD81 также чаще не определяются. Клональность опухолевых клеток подтверждается по рестрикции легких цепей.

Выраженная гомогенная экспрессия циклина D1 в клетках ММ может указывать на t(11;14)(q13;q32), реже — на гипердиплоидию. Экспрессия CD20 и других В-клеточных маркеров на клетках ММ также может быть связана с t(11;14), а экспрессия CD56, наоборот, при этой транслокации встречается редко [47]. Утрата экспрессии CD56 характерна для экстрамедуллярных поражений при ММ и плазмоклеточного лейкоза.

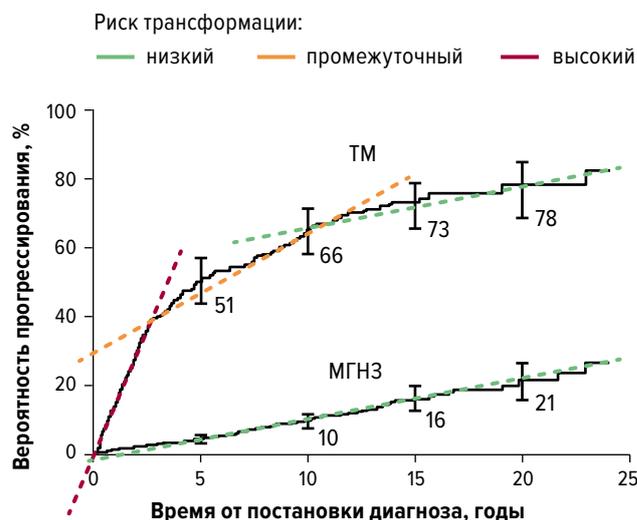


Рис. 4. Вероятность прогрессирования в симптоматическую множественную миелому либо AL-амилоидоз у пациентов с тлеющей миеломой (ТМ) или моноклональной гаммапатией неопределенного значения (МГНЗ) (цит. по [41]). Отрезками отмечены 95%-й доверительный интервал

Fig. 4. Probability of progression to symptomatic multiple myeloma or AL amyloidosis in patients with smoldering myeloma (TM) or monoclonal gammopathy of undetermined significance (МГНЗ) (quoted from [41]). The bars show the 95% confidence interval

Таблица 5. Прогностическая модель «20/2/20» для стратификации пациентов с тлеющей миеломой на группы риска, разработанная в клинике Мейо (США) [42]

Риск	Число пациентов	Баллы	Медиана времени до прогрессирования, мес.
Низкий	143 (34 %)	0	110
Промежуточный	121 (29 %)	1	68
Высокий	153 (37 %)	2–3	29

Генетическая классификация ММ

Традиционно на основании анализа первичных цитогенетических поломок ММ подразделяется на две категории:

- 1) вариант с транслокациями, вовлекающими гены тяжелых цепей иммуноглобулинов (IGH);
- 2) вариант с гипердиплоидией.

В первом случае выявляется ряд транслокаций с вовлечением генов IGH, самые частые из которых t(11;14), t(4;14), t(6;14), t(14;16) и t(14;20) [48]. При указанных транслокациях онкоген с хромосомы партнера переносится в регион 14q32 (IGH) хромосомы 14, в результате чего нарушается работа генов CCND1 (11q13), FGFR-3 и MMSET (4p16.3), CCND3 (6p21), c-MAF (16q23) и MAF-B (20q11) [49]. Все приведенные транслокации, за исключением t(11;14), характеризуются неблагоприятным прогнозом и ограниченными показателями выживаемости.

Миеломные клетки, несущие t(11;14)(q13;q32), обладают целым рядом уникальных биологических характеристик, включая, как уже говорилось, гиперэкспрессию циклина D1, высокий уровень антиапоптотического белка Bcl-2 и, зачастую, экспрессию В-клеточного антигена CD20 [50]. Кроме того, t(11;14) часто связана с редкими вариантами ММ с секрецией

Таблица 6. Генетическая классификация множественной миеломы [1, 2, 48]

Вариант	Частота	Прогноз
ММ с повторяющимися генетическими аберрациями	90 %	
● ММ с транслокациями, вовлекающими гены семейства <i>CCND</i> :	18 %	Благоприятный
t(11;14)(q13;q32)	16 %	
t(6;14)(p25;q32)	2 %	
t(12;14)(p13;q32)	< 1 %	
● ММ с транслокациями, вовлекающими гены семейства <i>MAF</i> :	8 %	Неблагоприятный
t(14;16)(q32;q23)	5 %	
t(14;20)(q32;q11)	2 %	
t(14;20)(q24;q32)	1 %	
● ММ с транслокациями, вовлекающими ген <i>NSD2</i> :	15 %	Неблагоприятный
t(4;14)(p16;q32)		
● ММ с гипердиплоидным кариотипом	45 %	Благоприятный
ММ без дополнительных уточнений	10 %	

IgM и IgD, с болезнью депозитов легких цепей и плазмочелочным лейкозом.

Второй цитогенетический вариант ММ определяется по увеличению копий нечетных хромосом 3, 5, 7, 9, 11, 15, 19 и 21 [51]. Это более благоприятный вариант ММ, характеризующийся лучшей выживаемостью.

На первый вариант приходится около 40–50 % случаев ММ, а на второй — 50–55 % [52]. В небольшом числе случаев эти группы пересекаются, а часть больных не подпадает ни под один вариант. Первичные цитогенетические аберрации у конкретного пациента сохраняются в опухолевых клонах и субклонах на всем протяжении эволюции ММ, определяя клиническую картину и прогноз [53].

В классификациях ICC-2022 и WHO-NAEM5 предлагается подразделять ММ в соответствии с более ранними рекомендациями IMWG (2009) на 4 четко очерченные генетические подтипа и вариант без дополнительных уточнений (табл. 6) [1, 2, 48].

Стандартным методом для обнаружения нарушений кариотипа является FISH на интерфазных ядрах. Минимальная панель зондов FISH, которую следует использовать при первичной диагностике ММ, должна включать t(4;14), t(14;16) и del(17p). На практике желательно дополнить ее зондами к t(11;14), del(13q), +1q21, del(1p) и нечетным хромосомам для определения гипердиплоидии.

В 2022 г. были опубликованы результаты международного когортного исследования HARMONY, консолидировавшее данные по 10 843 пациентам с впервые диагностированной ММ, участвовавшим в 16 клинических исследованиях в Европе [54]. По результатам этой работы была предложена 2-я редакция пересмотренной системы оценки риска ММ (R2-ISS), в которой в категории высокого цитогенетического риска помимо t(4;14), t(14;16) и del(17p) учитывается gain/amp 1q21.

Солитарная плазмоцитома

Солитарная плазмоцитома (СП) — редкая локализованная плазмочелочная опухоль, поражающая

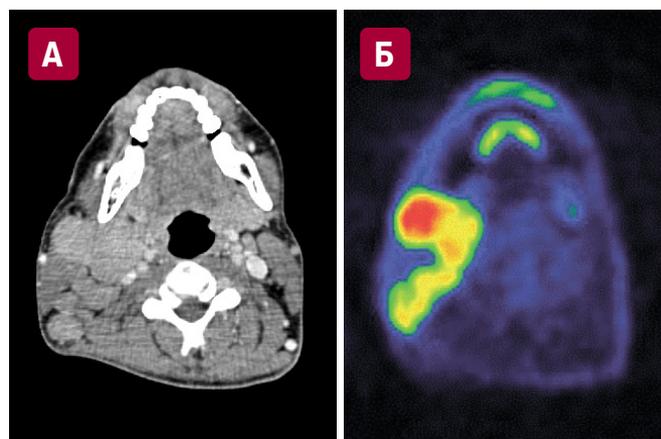


Рис. 5. (А, Б) ПЭТ-КТ экстрамедуллярной плазмоцитомы с правосторонним поражением шейных лимфатических узлов у мужчины 37 лет

Fig. 5. (A, B) PET-CT of extramedullary plasmacytoma with lesions in the right cervical lymph nodes of a male patient aged 37

кости, мягкие ткани или отдельные органы в виде одиночного образования без проявлений системного неопластического процесса [54, 55]. Это ранний этап опухолевой прогрессии, располагающийся между МГНЗ и ММ (рис. 3). СП составляют около 2–3 % всех опухолей плазмочелочной природы [56, 57]. В соответствии с рекомендациями IMWG плазмоцитомы подразделяют на два варианта и два подтипа [32].

СП принято подразделять на:

- 1) солитарную плазмоцитому кости (СПК);
- 2) экстрамедуллярную (внекостную) плазмоцитому (ЭМП).

В классификациях WHO-NAEM5 и ICC-2022 поддерживается данное положение без каких-либо различий, и они не претерпели изменений по сравнению с предшествующей редакцией ВОЗ 2016 г. [58]. Оба варианта плазмоцитом представляют собой ограниченные опухоли из КПК без массивного поражения костного мозга и не соответствующие диагностическим критериям ММ. Количество КПК в аспирате костного мозга должно быть менее 10 %. СПК встречается в 2–2,5 раза чаще, чем ЭМП [59]. Источником происхождения опухолевых клеток СПК являются плазматические клетки костного мозга, ЭМП — плазматические клетки слизистых оболочек. Весьма характерным для СПК является постепенное разрушение кортикального слоя кости с формированием прилегающего мягкотканного компонента. СПК возникают в любых костях с активным кровотоком, чаще всего в ребрах, позвонках, костях черепа, плечевых, бедренных и тазовых костях. ЭМП могут иметь любую локализацию вне костной ткани, включая респираторный тракт и ЖКТ, лимфатические узлы, молочные железы, кожу и ЦНС (рис. 5).

В гистологических препаратах плазмоцитомы выглядят как мономорфная пролиферация зрелых плазматических клеток с характерной рестрикцией легких цепей иммуноглобулина. Морфологическая и иммунофенотипическая характеристики ЭМП и экстрамедуллярных очагов при ММ сходные, тем не менее некоторые отличия можно выделить (табл. 7) [60, 61]. Плазматические клетки при ЭМП по срав-

Таблица 7. Дифференциальная диагностика плазмочитарных и плазмобластных опухолей с экстрамедуллярной локализацией

Признак	Экстрамедуллярная плазмоцитома	Плазмобластная лимфома	Экстрамедуллярные проявления ММ
Локализация	Слизистые верхних дыхательных путей, ЖКТ, лимфатические узлы, мочевой пузырь, молочные железы, яички, кожа, ЦНС	Полость рта, назальные и параназальные синусы, ЖКТ	Любая локализация. Иногда как изолированный рецидив ММ, но чаще как проявление распространенного миеломного процесса
Биологические и клинические особенности	Солитарная опухоль с минимальным вовлечением костного мозга или без него, секреция М-протеина в около 20 % случаев, концентрация М-протеина низкая	Агрессивная опухоль, связанная с иммунодефицитом (ВИЧ, трансплантация органов). 50–75 % случаев протекают с вирусной инфекцией Эпштейна—Барр (EBV)	Как правило, с вовлечением костного мозга, остеодеструктивным процессом и в > 95 % случаев с секрецией М-протеина
Цитологические особенности	Мономорфная пролиферация зрелых плазматических клеток	Мономорфная пролиферация клеток с плазмобластной морфологией	В препаратах могут встречаться анапластические и плазмобластные формы плазматических клеток
Иммунологические особенности	Фенотип плазматических клеток CD138+, CD38+, VS38c+, MUM1+, PRDM1+, XBP1+. Рестрикция легких цепей. CD79a+/-, CD56+/- (слабая). Нет экспрессии CD20, PAX5 и циклина D1	Фенотип плазматических клеток CD138+, CD38+, VS38c+, MUM1+, PRDM1+, XBP1+. Рестрикция легких цепей. CD56+ в 10–30 % случаев. Отрицательны по CD45, CD20, PAX5. EBV+ в 50–75 % случаев. Ki-67 > 90 %	Фенотип плазматических клеток CD138+, CD38+, MUM1+. Рестрикция легких цепей. CD56+ в 70–80 % случаев. Характерна гиперэкспрессия MYC и/или p53
Генетические особенности	Транслокации с вовлечением генов IGH и трисомии, как при ММ, но нехарактерны t(11;14) и реаранжировки MYC	Рearанжировки MYC у 50 % больных. Клональные реаранжировки генов IGH. Часто комплексный кариотип. Нет транслокаций, характерных для ММ	Стандартные для ММ цитогенетические поломки. Часто реаранжировки MYC при плазмобластной морфологии
Прогноз	Благоприятный	Неблагоприятный	Неблагоприятный
Источник	[60, 62]	[63]	[60, 61]

нению с таковыми при ММ чаще отрицательны по CD56, не экспрессируют циклин D1, не несут t(11;14) и отличаются меньшей пролиферативной активностью. Гиперэкспрессия MYC и появление del(17p) более характерны для ММ, чем для плазмоцитомы. Данных по цитогенетике плазмоцитомы мало, но описанные находки не отличаются от таковых при МГНЗ и ММ [62].

Плазматические клетки при ЭМП могут иметь выраженную плазмобластную морфологию с крупными ядрами, центрально расположенными ядрышками и высоким ядерно-цитоплазматическим соотношением. В случае подобных находок дифференциальный диагноз проводится с плазмобластной лимфомой (см. табл. 7) [63]. При обнаружении в ткани предполагаемой ЭМП сопутствующей пролиферации клональных В-клеток необходимо исключить экстранодальную ЛМЗ соответствующей локализации. В гистологических препаратах ЭМП при окраске конго красным в поляризованном свете иногда можно увидеть сопутствующее отложение амилоида.

Риск прогрессирования СП в симптоматическую ММ намного выше у пациентов с опухолевой инфильтрацией костного мозга, чем в ситуации, когда поражение костного мозга не определяется. В связи с этим оба варианта СП принято подразделять на два подтипа:

- 1) без поражения костного мозга;
- 2) с минимальным вовлечением костного мозга (< 10 % КПК).

Частота трансформации в ММ при сроке наблюдения в 3 года составляет 6–12 % при СПК без поражения костного мозга и 60 % при минимальном его вовлечении, 6 и 20 % при ЭМП соответственно [56].

В ICC-2022 настоятельно рекомендуется включать проточную цитофлуориметрию аспирата костного

мозга в план обследования пациентов с СП [2]. Морфологическая диагностика, включая миелограмму, гистологическое и иммуногистохимическое исследования трепанобиоптата костного мозга, не обладает должной чувствительностью.

Плазмоклеточный лейкоз

Плазмоклеточный лейкоз (ПКЛ) — редкий вариант плазмоклеточной опухоли с крайне агрессивным клиническим поведением, проявляющимся выходом в периферическую кровь циркулирующих плазматических клеток, часто с массивной парапротеинемией, экстрамедуллярными опухолями, гиперкальциемией и такими осложнениями, как цитопения и острое почечное повреждение [64]. Выделяют две формы этого заболевания: первичный ПКЛ, возникающий *de novo*, и вторичный ПКЛ, развивающийся в результате клональной эволюции рецидивирующей ММ. На долю ПКЛ приходится 0,5–0,6 % всех случаев ММ в Европе и США [65, 66].

Диагностические критерии ПКЛ изначально сформулировал R. Kyle в 1974 г., предлагая считать таковым случаи ММ, когда в периферической крови определяется 20 % плазматических клеток и более или в абсолютном выражении не менее $2 \times 10^9/\text{л}$ [67]. Указанный порог был выбран произвольно. Позднее группой по изучению ММ и амилоидоза в Каталонии (Испания) и клиникой Мейо (США) были проведены собственные исследования для уточнения этого вопроса [68, 69]. На основании этих исследований экспертами IMWG в 2021 г. были пересмотрены критерии ПКЛ и снижен диагностический порог по количеству циркулирующих плазматических клеток с 20 до 5 % [70]. В ICC-2022 рекомендуется придерживаться новых диагностических критериев IMWG [2].

ПАРАНЕОПЛАСТИЧЕСКИЕ СИНДРОМЫ, СВЯЗАННЫЕ С ПЛАЗМОКЛЕТОЧНОЙ ПРОЛИФЕРАЦИЕЙ

РОЕМС

РОЕМС (полинейропатия, органомегалия, эндокринопатия, М-протеин, кожные изменения) — редкий паранеопластический синдром, связанный с плазмноклеточной патологией. Акроним РОЕМС ввел в обращение Peter Bardwick в 1980 г, описав 2 случая этого синдрома [71]. В основе РОЕМС лежит пролиферация КПК. Двумя обязательными диагностическими признаками РОЕМС являются полинейропатия (как правило, демиелинизирующая) и моноклональная плазмноклеточная пролиферация (почти всегда λ) [72]. Любого пациента, у которого диагностирована хроническая воспалительная демиелинизирующая полинейропатия, не отвечающего на стандартную терапию, следует рассматривать как возможного пациента с синдромом РОЕМС [73]. Классификация ВОЗ 5-й редакции в отношении РОЕМС никаких изменений не претерпела. Критерии диагностики синдрома РОЕМС многократно обсуждались в отечественной литературе [74].

ТЕМРІ

ТЕМРІ — акроним, описывающий редкий приобретенный синдром со следующими проявлениями: 1) телеангиэктазии; 2) повышенный уровень эндогенного эритропоэтина и вторичный эритроцитоз; 3) моноклональная гаммапатия; 4) накопление жидкости в паранефральном пространстве; 5) внутрилегочное шунтирование [75]. Первые три диагностических признака считаются большими, последние два — малыми. Сколько конкретных критериев должно присутствовать для подтверждения диагноза, не определено. Эрадикация клона плазматических клеток в процессе лечения приводит к полному разрешению симптомов, подтверждая тем самым роль в патогенезе этого заболевания моноклонального иммуноглобулина. В новой классификации ВОЗ термин «ТЕМРІ», введенный в качестве временного понятия в предыдущей версии 2016 г, был окончательно одобрен [1, 58].

Ведущим диагностическим признаком ТЕМРІ является моноклональная гаммапатия. Тип секретируемого М-протеина, включая вариант легкой цепи, значения не имеет. Сочетание телеангиэктазий и МГНЗ позволило некоторым авторам рассматривать синдром ТЕМРІ как моноклональную гаммапатию кожного значения, однако этот термин не получил распространения [76]. В костном мозге при синдроме ТЕМРІ наблюдается гиперплазия эритроидного ростка без признаков миелопролиферативного заболевания и небольшая плазмноклеточная инфильтрация (< 10 % КПК) [77]. Мутация V617F в гене *JAK2* отсутствует. Диагностические критерии SLiM-CRAB отсутствуют. Концентрация эритропоэтина в сыворотке прогрессивно возрастает в течение нескольких лет, достигая чрезвычайно высоких значений (> 5000 мМЕ/мл, референсные значения 4,3–29,0 мМЕ/мл), приводя ко вторичному эритроцитозу [75]. Эритроцитоз возникает раньше, чем развиваются внутрилегочное шунтирование, венозные тромбозы и



Рис. 6. Синдром AESOP у мужчины 69 лет: ярко-красное кожное пятно вокруг солитарной плазмоцитомы акромиона левой лопатки с увеличением подмышечных лимфатических узлов

Fig. 6. AESOP syndrome in a male patient aged 69: a bright red spot on the skin around the solitary plasmacytoma on the acromion of the left scapula with axillary lymphadenopathy

накопление жидкости в паранефральном пространстве. Легочное шунтирование лучше всего определяется с помощью сцинтиграфии с макроагрегированным альбумином, меченным ^{99m}Tc . КТ-картина легочной ткани может быть нормальной, хотя у пациента уже в покое может отмечаться снижение сатурации кислорода. Патофизиология скопления жидкости вокруг почек остается неясной.

AESOP (новый термин)

AESOP (adenopathy and an extensive skin patch overlying a plasmacytoma) — редкая кожная манифестация СПК с регионарной лимфаденопатией и неясным патогенезом. Это новый нозологический термин, впервые введенный в классификацию ВОЗ в 2022 г. [1]. История описываемого синдрома начинается в 2003 г, когда дерматологи из Университета Страсбурга (Франция) представили 4 пациентов с необычными клиническими проявлениями СПК [78]. Особенность наблюдений заключалась в формировании у больных обширного, медленно растущего кожного пятна, покрывающего плазмоцитому, отмечалось также увеличение регионарных лимфатических узлов. У 3 обсуждаемых пациентов была сопутствующая нейропатия, а у 2 — клиническая картина полностью укладывалась в синдром РОЕМС. Авторы пришли к заключению о том, что AESOP является ранним проявлением РОЕМС.

Чаще всего плазмоцитомы при AESOP локализуется в ребрах (55 %), груди (20 %), лопатках (10 %), позвонках (10 %), ключице (5 %) и костях черепа (5 %) [78]. В 80 % случаев плазматические клетки клональны по легким цепям λ .

Поражение кожи начинается с медленно расширяющегося от центра к периферии пятна разных оттенков — от ярко-красного до коричневого. Кожа растягивается, становится блестящей, полупрозрачной с просвечивающимися сосудами (рис. 6). Границы неровные, но относительно хорошо очерченные. Гистологически в 80 % случаев поражение кожи выглядит как пролиферация капилляров в дерме [79]. Клеточный состав представлен лимфоцитами, тучными клетками, макрофагами или эозинофилами. Возможно обильное отложение муцина.

На стадии формирования кожного пятна увеличенные регионарные лимфатические узлы определяются у 75 % больных. Патоморфологические изменения в лимфатических узлах неспецифические или соответствуют болезни Каслмана [80].

БОЛЕЗНИ ДЕПОЗИТОВ МОНОКЛОНАЛЬНОГО ИММУНОГЛОБУЛИНА

Амилоидоз, связанный с иммуноглобулином (AL-амилоидоз)

Термин «первичный амилоидоз» был заменен в 5-й редакции классификации ВОЗ на «(AL) амилоидоз, связанный с иммуноглобулином» с целью четко отделить этот вариант, с одной стороны, от других форм амилоидоза, не связанных с В-клеточным клональным процессом, а с другой — от болезней депозитов легких и тяжелых цепей иммуноглобулина неамилоидной природы [1]. При этом диагностические критерии остались неизменными. Фактически поменялась лишь терминология.

В ICC-2022 предлагается использовать термин «амилоидоз легкой цепи иммуноглобулина (AL-амилоидоз)», также отказавшись от определения «первичный амилоидоз» [2]. При этом рекомендуется выделять системный и локализованный AL-амилоидоз. Последний вариант встречается редко и, как правило, характеризуется индолентным течением (син.: амилоидома, локальный опухолевидный амилоидоз и т. п.) [81]. Чаще всего поражаются органы мочевыводящей системы, легкие и верхние дыхательные пути, кожа, ЖКТ [82]. Преобладают отложения амилоидных фибрилл легких цепей иммуноглобулина λ -типа (50–75 % случаев) [2]. Частота трансформации локального AL-амилоидоза в системный AL-амилоидоз не превышает 2 % [82]. Осложнения, как правило, связаны с местным ростом амилоидомы, что может потребовать хирургического вмешательства. Системный AL-амилоидоз, наоборот, характеризуется неблагоприятным прогнозом и требует системной терапии, направленной на подавление секретирующего клона плазмочитов и В-клеток.

Болезнь депозитов моноклонального иммуноглобулина

В классификации ВОЗ 5-й редакции «болезнь депозитов легких и тяжелых цепей» была переименована в «болезнь депозитов моноклонального иммуноглобулина» [1]. Это положение не несет диагностических новшеств, а лишь устраняет терминологическую путаницу. В отношении болезни тяжелых цепей (μ , γ , α) никаких изменений не произошло [1, 2]. Подробное описание болезни тяжелых цепей с презентацией редких случаев можно найти в отечественной литературе [83].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Обе обсуждаемые классификации в разделах, посвященных парапротеинемическим опухолям, содержат ряд важных изменений. Введено несколько новых

категорий и вариантов болезней, диагностика которых требует интеграции комплекса клинических, лабораторных и морфологических знаний.

В классификации ВОЗ (WHO-NAEM5) введены три новые нозологические формы:

- болезнь холодowych агглютининов (БХА);
- моноклональная гаммапатия ренального значения (МГРЗ);
- синдром AESOP с дословным переводом как «лимфаденопатия и обширное кожное пятно, покрывающее плазмоцитому».

Термин «первичный амилоидоз» заменен на «амилоидоз, связанный с иммуноглобулином (AL-амилоидоз)».

В ICC-2022 предложено окончательно обновиться на термине «множественная миелома» и отказаться от понятия «плазмноклеточная миелома», как не используемого на практике.

Помимо этого в ICC-2022 вводятся новые термины:

- МГНЗ с секрецией IgM плазмноклеточного типа и вариант без дополнительных уточнений;
- первичная болезнь холодowych агглютининов (пБХА);
- категория ограниченного AL-амилоидоза.

Все случаи МГНЗ по-прежнему подразделяются на IgM и не-IgM варианты. Для IgM МГНЗ характерен более высокий риск трансформации в ЛПЛ/МВ и близкие индолентные В-клеточные лимфомы, а для не-IgM — в ММ. В категории IgM МГНЗ предлагается выделять подвариант плазмноклеточного типа как предшественника редкого варианта ММ, протекающего с секрецией моноклонального IgM. Диагноз подтверждается обнаружением характерных для ММ цитогенетических поломок при отсутствии клональных В-клеток и мутации в гене *MYD88*.

Терминологическим новшеством ICC-2022 стало выделение из общей категории системного AL-амилоидоза наблюдений локализованного AL-амилоидоза, характеризующихся относительно благоприятным прогнозом.

Экспертами ICC (2022):

- допускается диагностировать ЛПЛ/МВ при наличии патологических агрегатов клональных В-лимфоцитов и плазматических клеток, даже если они занимают менее 10 % площади трепанобиоптата костного мозга;
- рекомендуется проводить исследование костного мозга при СП с использованием проточной цитофлуориметрии и в случае обнаружения минимального поражения костного мозга (< 10 % клональных плазматических клеток) ориентироваться на худший прогноз и необходимость системного лечения, особенно в случае СП кости;
- рекомендуется подразделять ММ на 4 цитогенетических подтипа с транслокациями, вовлекающими гены семейств *CCND*, *MAF*, *NSD2*, и вариант с гипердиплоидией, а все остальные случаи классифицировать как ММ без дополнительных уточнений;
- предлагается использовать обновленные критерии ПКЛ, под которым теперь следует понимать случаи ММ с выходом в кровь плазм

матических клеток в количестве не менее 5 %, а не 20 % и более, как это было в предыдущих рекомендациях.

КОНФЛИКТЫ ИНТЕРЕСОВ

Автор заявляет об отсутствии конфликтов интересов.

ИСТОЧНИКИ ФИНАНСИРОВАНИЯ

Исследование не имело спонсорской поддержки.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Alaggio R, Amador C, Anagnostopoulos I, et al. The 5th edition of the World Health Organization Classification of Haematolymphoid Tumours: Lymphoid Neoplasms. *Leukemia*. 2022;36(7):1720–48. doi: 10.1038/s41375-022-01620-2.
- Campo E, Jaffe ES, Cook JR, et al. The International Consensus Classification of Mature Lymphoid Neoplasms: a report from the Clinical Advisory Committee. *Blood*. 2022;140(11):1229–53. doi: 10.1182/blood.2022015851.
- Kyle RA, Ansell SM, Kapoor P. Prognostic factors and indications for treatment of Waldenstrom's Macroglobulinemia. *Best Pract Res Clin Haematol*. 2016;29(2):179–86. doi: 10.1016/j.beha.2016.08.014.
- Khwaja J, D'Sa S, Minnema MC, et al. IgM monoclonal gammopathies of clinical significance: diagnosis and management. *Haematologica*. 2022;107(9):2037–50. doi: 10.3324/haematol.2022.280953.
- Annibaldi O, Petrucci MT, Del Bianco P, et al. IgM multiple myeloma: report of four cases and review of the literature. *Leuk Lymphoma*. 2006;47(8):1565–9. doi: 10.1080/10428190600604450.
- Kyle RA, Anderson KC. A tribute to Jan Gosta Waldenstrom. *Blood*. 1997;89(12):4245–7.
- Owen RG, Treon SP, Al-Katib A, et al. Clinicopathological definition of Waldenstrom's macroglobulinemia: consensus panel recommendations from the Second International Workshop on Waldenstrom's Macroglobulinemia. *Semin Oncol*. 2003;30(2):110–5. doi: 10.1053/sonc.2003.50082.
- Fend F, Dogan A, Cook JR. Plasma cell neoplasms and related entities-evolution in diagnosis and classification. *Virchows Arch*. 2023;482(1):163–77. doi: 10.1007/s00428-022-03431-3.
- Garcia-Abellas P, Ferrer Gomez A, Bueno Sacristan D, et al. Lymphoplasmacytic lymphoma and marginal zone lymphoma involving bone marrow: A diagnostic dilemma. Useful clinicopathological features to accurate the diagnosis. *EJHaem*. 2022;3(4):1181–7. doi: 10.1002/eha2.573.
- Kivrak H, Yuksel S, Ates C, et al. Relevance of Additional Immunohistochemical Markers in the Differential Diagnosis of Small B-Cell Lymphomas: A Case-Control Study. *Turk J Haematol*. 2022;39(3):178–87. doi: 10.4274/tjh.galenos.2021.2021.0349.
- Gertz MA. Waldenstrom macroglobulinemia: 2023 update on diagnosis, risk stratification, and management. *Am J Hematol*. 2023;98(2):348–58. doi: 10.1002/ajh.26796.
- Treon SP, Xu L, Guerrero ML, et al. Genomic Landscape of Waldenstrom Macroglobulinemia and Its Impact on Treatment Strategies. *J Clin Oncol*. 2020;38(11):1198–208. doi: 10.1200/JCO.19.02314.
- Deguine J, Barton GM. MYD88: a central player in innate immune signaling. *F1000Prime Rep*. 2014;6:97. doi: 10.12703/P6-97.
- Awata-Shiraiwa M, Yokohama A, Kanai Y, et al. Waldenstrom macroglobulinemia and non-IgM-type lymphoplasmacytic lymphoma are genetically similar. *Acta Haematol*. 2023;146(5):384–90. doi: 10.1159/000530100.
- Treon SP, Xu L, Hunter Z. MYD88 Mutations and Response to Ibrutinib in Waldenstrom's Macroglobulinemia. *N Engl J Med*. 2015;373(6):584–6. doi: 10.1056/NEJMc1506192.
- Kaiser LM, Hunter ZR, Treon SP, Buske C. CXCR4 in Waldenstrom's Macroglobulinemia: chances and challenges. *Leukemia*. 2021;35(2):333–45. doi: 10.1038/s41375-020-01102-3.
- Alcoceba M, Garcia-Alvarez M, Medina A, et al. MYD88 Mutations: Transforming the Landscape of IgM Monoclonal Gammopathies. *Int J Mol Sci*. 2022;23(10):5570. doi: 10.3390/ijms23105570.
- Garcia-Sanz R, Dogliotti I, Zaccaria GM, et al. 6q deletion in Waldenstrom macroglobulinemia negatively affects time to transformation and survival. *Br J Haematol*. 2021;192(5):843–52. doi: 10.1111/bjh.17028.
- Krzyszczak D, Guedes N, Boccon-Gibod C, et al. Cytogenetic and molecular abnormalities in Waldenstrom's macroglobulinemia patients: Correlations and prognostic impact. *Am J Hematol*. 2021;96(12):1569–79. doi: 10.1002/ajh.26339.
- Nguyen-Khac F, Lambert J, Chapiro E, et al. Chromosomal aberrations and their prognostic value in a series of 174 untreated patients with Waldenstrom's macroglobulinemia. *Haematologica*. 2013;98(4):649–54. doi: 10.3324/haematol.2012.070458.
- Hill QA, Stamps R, Massey E, et al. Guidelines on the management of drug-induced immune and secondary autoimmune, haemolytic anaemia. *Br J Haematol*. 2017;177(2):208–20. doi: 10.1111/bjh.14654.
- Jager U, Barcellini W, Broome CM, et al. Diagnosis and treatment of autoimmune hemolytic anemia in adults: Recommendations from the First International Consensus Meeting. *Blood Rev*. 2020;41:100648. doi: 10.1016/j.blre.2019.100648.
- Roelcke D. Cold agglutination. Antibodies and antigens. *Clin Immunol Immunopathol*. 1974;2(2):266–80. doi: 10.1016/0090-1229(74)90044-0.
- Berentsen S, Ulvestad E, Langholf R, et al. Primary chronic cold agglutinin disease: a population based clinical study of 86 patients. *Haematologica*. 2006;91(4):460–6.
- Berentsen S. How I treat cold agglutinin disease. *Blood*. 2021;137(10):1295–303. doi: 10.1182/blood.2019003809.
- Randen U, Troen G, Tierens A, et al. Primary cold agglutinin-associated lymphoproliferative disease: a B-cell lymphoma of the bone marrow distinct from lymphoplasmacytic lymphoma. *Haematologica*. 2014;99(3):497–504. doi: 10.3324/haematol.2013.091702.
- Malecka A, Troen G, Tierens A, et al. Immunoglobulin heavy and light chain gene features are correlated with primary cold agglutinin disease onset and activity. *Haematologica*. 2016;101(9):e361–e364. doi: 10.3324/haematol.2016.146126.
- Berentsen S. New Insights in the Pathogenesis and Therapy of Cold Agglutinin-Mediated Autoimmune Hemolytic Anemia. *Front Immunol*. 2020;11:590. doi: 10.3389/fimmu.2020.00590.
- Malecka A, Delabie J, Ostlie I, et al. Cold agglutinin-associated B-cell lymphoproliferative disease shows highly recurrent gains of chromosome 3 and 12 or 18. *Blood Adv*. 2020;4(6):993–6. doi: 10.1182/bloodadvances.2020001608.
- Malecka A, Troen G, Tierens A, et al. Frequent somatic mutations of KMT2D (MLL2) and CARD11 genes in primary cold agglutinin disease. *Br J Haematol*. 2018;183(5):838–42. doi: 10.1111/bjh.15063.
- Boyle EM, Deshpande S, Tytarenko R, et al. The molecular make up of smoldering myeloma highlights the evolutionary pathways leading to multiple myeloma. *Nat Commun*. 2021;12(293):2. doi: 10.1038/s41467-020-20524-41462.
- Rajkumar SV, Dimopoulos MA, Palumbo A, et al. International Myeloma Working Group updated criteria for the diagnosis of multiple myeloma. *Lancet Oncol*. 2014;15(12):e538–e548. doi: 10.1016/S1470-2045(14)70442-5.
- Kyle RA, Larson DR, Therneau TM, et al. Long-Term Follow-up of Monoclonal Gammopathy of Undetermined Significance. *N Engl J Med*. 2018;378(3):241–9. doi: 10.1056/NEJMoa1709974.
- Al Hamed R, Bazarbachi AH, Bazarbachi A, et al. Comprehensive Review of AL amyloidosis: some practical recommendations. *Blood Cancer J*. 2021;11(5):97. doi: 10.1038/s41408-021-00486-4.
- Leung N, Bridoux F, Batuman V, et al. The evaluation of monoclonal gammopathy of renal significance: a consensus report of the International Kidney and Monoclonal Gammopathy Research Group. *Nat Rev Nephrol*. 2019;15(1):45–59. doi: 10.1038/s41581-018-0077-4.
- Смирнов А.В., Афанасьев Б.В., Поддубная И.В. и др. Моноклональная гаммапатия ренального значения: консенсус гематологов и нефрологов России по введению нозологии, диагностике и обоснованности клоноориентированной терапии. *Нефрология*. 2019;23(6):9–28. doi: 10.36485/1561-6274-2019-236-9-28. [Smirnov AV, Afanasyev BV, Poddubnaya IV, et al. Monoclonal gammopathy of renal significance: Consensus of hematologists and nephrologists of Russia on the establishment of nosology, diagnostic approach and rationale for clone specific treatment. *Nephrology (Saint-Petersburg)*. 2019;23(6):9–28. doi: 10.36485/1561-6274-2019-236-9-28. (In Russ)]
- Amaador K, Peeters H, Minnema MC, et al. Monoclonal gammopathy of renal significance (MGRS) histopathologic classification, diagnostic workup, and therapeutic options. *Neth J Med*. 2019;77(7):243–54.
- Leung N, Bridoux F, Hutchison CA, et al. Monoclonal gammopathy of renal significance: when MGUS is no longer undetermined or insignificant. *Blood*. 2012;120(22):4292–5. doi: 10.1182/blood-2012-07-445304.
- Rajkumar SV, Kumar S, Lonial S, Mateos MV. Smoldering multiple myeloma current treatment algorithms. *Blood Cancer J*. 2022;12(9):129. doi: 10.1038/s41408-022-00719-0.
- Ravindran A, Bartley AC, Holton SJ, et al. Prevalence, incidence and survival of smoldering multiple myeloma in the United States. *Blood Cancer J*. 2016;6(10):e486. doi: 10.1038/bcj.2016.100.
- Kyle RA, Remstein ED, Therneau TM, et al. Clinical course and prognosis of smoldering (asymptomatic) multiple myeloma. *N Engl J Med*. 2007;356(25):2582–90. doi: 10.1056/NEJMoa070389.
- Lakshman A, Rajkumar SV, Buadi FK, et al. Risk stratification of smoldering multiple myeloma incorporating revised IMWG diagnostic criteria. *Blood Cancer J*. 2018;8(6):59. doi: 10.1038/s41408-018-0077-4.
- Vaxman I, Gertz MA. How I approach smoldering multiple myeloma. *Blood*. 2022;140(8):828–38. doi: 10.1182/blood.2021011670.
- Moreau P, San Miguel J, Sonneveld P, et al. Multiple myeloma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2017;28(Suppl_4):iv52–iv61. doi: 10.1093/annonc/mdx096.
- Kind S, Different Kinds of Human Tumors and Normal Tissues. *Dis Markers*. 2019;2019:4928315. doi: 10.1155/2019/4928315.
- Flores-Montero J, de Tute R, Paiva B, et al. Immunophenotype of normal vs. myeloma plasma cells: Toward antibody panel specifications for MRD detection in multiple myeloma. *Cytometry B Clin Cytom*. 2016;90(1):61–72. doi: 10.1002/cyto.b.21265.

47. An G, Xu Y, Shi L, et al. t(11;14) multiple myeloma: a subtype associated with distinct immunological features, immunophenotypic characteristics but divergent outcome. *Leuk Res.* 2013;37(10):1251–7. doi: 10.1016/j.leukres.2013.06.020.
48. Fonseca R, Bergsagel PL, Drach J, et al. International Myeloma Working Group molecular classification of multiple myeloma: spotlight review. *Leukemia.* 2009;23(12):2210–21. doi: 10.1038/leu.2009.174.
49. Tian E, Sawyer JR, Heuck CJ, et al. In multiple myeloma, 14q32 translocations are nonrandom chromosomal fusions driving high expression levels of the respective partner genes. *Genes Chromosomes Cancer.* 2014;53(7):549–57. doi: 10.1002/gcc.22165.
50. Bal S, Kumar SK, Fonseca R, et al. Multiple myeloma with t(11;14): unique biology and evolving landscape. *Am J Cancer Res.* 2022;12(7):2950–65.
51. Prideaux SM, Conway O'Brien E, Chevassut TJ. The genetic architecture of multiple myeloma. *Adv Hematol.* 2014;2014:864058. doi: 10.1155/2014/864058.
52. Fonseca R, Barlogie B, Bataille R, et al. Genetics and cytogenetics of multiple myeloma: a workshop report. *Cancer Res.* 2004;64(4):1546–58. doi: 10.1158/0008-5472.can-03-2876.
53. Abdallah N, Rajkumar SV, Greipp P, et al. Cytogenetic abnormalities in multiple myeloma: association with disease characteristics and treatment response. *Blood Cancer J.* 2020;10(8):82. doi: 10.1038/s41408-020-00348-5.
54. D'Agostino M, Cairns DA, Lahuerta JJ, et al. Second Revision of the International Staging System (R2-ISS) for Overall Survival in Multiple Myeloma: A European Myeloma Network (EMN) Report Within the HARMONY Project. *J Clin Oncol.* 2022;40(29):3406–18. doi: 10.1200/JCO.21.02614.
55. Войцеховский В.В., Григоренко А.А., Есенина Т.В. и др. Особенности диагностики и лечения различных вариантов плазмцитомы. *Бюллетень физиологии и патологии дыхания.* 2023;88:105–19. doi: 10.36604/1998-5029-2023-88-105-119. [Voytsekhovskiy VV, Grigorenko AA, Esenina TV, et al. Features of diagnostics and treatment of various plasmacytoma options. *Bulletin Physiology and Pathology of Respiration.* 2023;88:105–19. doi: 10.36604/1998-5029-2023-88-105-119. (In Russ)]
56. Caers J, Paiva B, Zamagni E, et al. Diagnosis, treatment, and response assessment in solitary plasmacytoma: updated recommendations from a European Expert Panel. *J Hematol Oncol.* 2018;11(1):10. doi: 10.1186/s13045-017-0549-1.
57. Nahi H, Genell A, Walinder G, et al. Incidence, characteristics, and outcome of solitary plasmacytoma and plasma cell leukemia. Population-based data from the Swedish Myeloma Register. *Eur J Haematol.* 2017;99(3):216–22. doi: 10.1111/ejh.12907.
58. Swerdlow SH, Campo E, Pileri SA, et al. The 2016 revision of the World Health Organization classification of lymphoid neoplasms. *Blood.* 2016;127(20):2375–90. doi: 10.1182/blood-2016-01-643569.
59. De Waal EG, Leene M, Veeger N, et al. Progression of a solitary plasmacytoma to multiple myeloma. A population-based registry of the northern Netherlands. *Br J Haematol.* 2016;175(4):661–7. doi: 10.1111/bjh.14291.
60. Kremer M, Ott G, Nathrath M, et al. Primary extramedullary plasmacytoma and multiple myeloma: phenotypic differences revealed by immunohistochemical analysis. *J Pathol.* 2005;205(1):92–101. doi: 10.1002/path.1680.
61. Firsova MV, Mendeleeva LP, Kovrigina AM, et al. Plasmacytoma in patients with multiple myeloma: morphology and immunohistochemistry. *BMC Cancer.* 2020;20(1):346. doi: 10.1186/s12885-020-06870-w.
62. Boll M, Parkins E, O'Connor SJ, et al. Extramedullary plasmacytoma are characterized by a 'myeloma-like' immunophenotype and genotype and occult bone marrow involvement. *Br J Haematol.* 2010;151(5):525–7. doi: 10.1111/j.1365-2141.2010.08386.x.
63. Mori H, Fukatsu M, Ohkawara H, et al. Heterogeneity in the diagnosis of plasmablastic lymphoma, plasmablastic myeloma, and plasmablastic neoplasm: a scoping review. *Int J Hematol.* 2021;114(6):639–52. doi: 10.1007/s12185-021-03211-w.
64. Gowin K, Skerget S, Keats JJ, et al. Plasma cell leukemia: A review of the molecular classification, diagnosis, and evidenced-based treatment. *Leuk Res.* 2021;111:106687. doi: 10.1016/j.leukres.2021.106687.
65. Sant M, Allemani C, Tereanu C, et al. Incidence of hematologic malignancies in Europe by morphologic subtype: results of the HAEMACARE project. *Blood.* 2010;116(19):3724–34. doi: 10.1182/blood-2010-05-282632.
66. Gonsalves WL, Rajkumar SV, Go RS, et al. Trends in survival of patients with primary plasma cell leukemia: a population-based analysis. *Blood.* 2014;124(6):907–12. doi: 10.1182/blood-2014-03-565051.
67. Kyle RA, Maldonado JE, Bayrd ED. Plasma cell leukemia. Report on 17 cases. *Arch Intern Med.* 1974;133(5):813–8. doi: 10.1001/archinte.133.5.813.
68. Granell M, Calvo X, Garcia-Guinon A, et al. Prognostic impact of circulating plasma cells in patients with multiple myeloma: implications for plasma cell leukemia definition. *Haematologica.* 2017;102(6):1099–104. doi: 10.3324/haematol.2016.158303.
69. Ravi P, Kumar SK, Roeker L, et al. Revised diagnostic criteria for plasma cell leukemia: results of a Mayo Clinic study with comparison of outcomes to multiple myeloma. *Blood Cancer J.* 2018;8(12):116. doi: 10.1038/s41408-018-0140-1.
70. Fernandez de Larrea C, Kyle R, Rosinol L, et al. Primary plasma cell leukemia: consensus definition by the International Myeloma Working Group according to peripheral blood plasma cell percentage. *Blood Cancer J.* 2021;11(12):192. doi: 10.1038/s41408-021-00587-0.
71. Bardwick PA, Zvaifler NJ, Gill GN, et al. Plasma cell dyscrasia with polyneuropathy, organomegaly, endocrinopathy, M protein, and skin changes: the POEMS syndrome. Report on two cases and a review of the literature. *Medicine (Baltimore).* 1980;59(4):311–22. doi: 10.1097/00005792-198007000-00006.
72. Dispenzieri A. POEMS syndrome: 2021 Update on diagnosis, risk-stratification, and management. *Am J Hematol.* 2021;96(7):872–88. doi: 10.1002/ajh.26240.
73. Пирадов М.А., Супонева Н.А., Гинзберг М.А. и др. POEMS-синдром: обзор литературы и описание клинических наблюдений. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* 2014;114(4):4–10. [Piradov MA, Suponeva NA, Ginzberg MA, et al. POEMS-syndrome: a literature review and case reports. *Zhurnal Nevrologii i Psikiatrii imeni S.S. Korsakova.* 2014;114(4):4–10. (In Russ)]
74. Михайлов А.М., Бессмельцев С.С., Пожарисский К.М. и др. Болезнь Каслмана и POEMS-синдром. *Клиническая онкогематология.* 2010;3(3):259–69. [Mikhailov AM, Bessmeltcev SS, Pojarisskiy KM, et al. Castleman's disease and POEMS-syndrome. *Klinicheskaya onkogematologiya.* 2010;3(3):259–69. (In Russ)]
75. Sykes DB, O'Connell C, Schroyens W. The TEMPI syndrome. *Blood.* 2020;135(15):1199–203. doi: 10.1182/blood.2019004216.
76. Lipsker D. Monoclonal gammopathy of cutaneous significance: review of a relevant concept. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2017;31(1):45–52. doi: 10.1111/jdv.13847.
77. Rosado FG, Oliveira JL, Sohani AR, et al. Bone marrow findings of the newly described TEMPI syndrome: when erythrocytosis and plasma cell dyscrasia coexist. *Mod Pathol.* 2015;28(3):367–72. doi: 10.1038/modpathol.2014.117.
78. Lipsker D, Rondeau M, Massard G, Grosshans E. The AESOP (adenopathy and extensive skin patch overlying a plasmacytoma) syndrome: report of 4 cases of a new syndrome revealing POEMS (polyneuropathy, organomegaly, endocrinopathy, monoclonal protein, and skin changes) syndrome at a curable stage. *Medicine (Baltimore).* 2003;82(1):51–9. doi: 10.1097/00005792-200301000-00005.
79. Lenormand C, Marzolf G, Lipsker D. AESOP syndrome: a potential life-saving and early clue to the diagnosis of POEMS syndrome. *Clin Dermatol.* 2021;39(2):215–9. doi: 10.1016/j.clindermatol.2020.10.002.
80. Dagrosa AT, Cowdrey MCE, LeBlanc RE, et al. Adenopathy and extensive skin patch overlying a plasmacytoma with unusual histologic findings in a patient with polyneuropathy, organomegaly, endocrinopathy, monoclonal protein and skin changes syndrome and Castleman disease. *J Cutan Pathol.* 2019;46(10):784–9. doi: 10.1111/cup.13514.
81. Быкова В.П., Дайхес Н.А., Платонова Г.А. и др. Опухолевидный амилоидоз верхних дыхательных путей. *Архив патологии.* 2019;81(5):74–9. doi: 10.17116/patol20198105174. [Bykova VP, Daikhes NA, Platonova GA, et al. Tumor-like amyloidosis of the upper respiratory tract. *Arkhiv patologii.* 2019;81(5):74–9. doi: 10.17116/patol20198105174. (In Russ)]
82. Basset M, Hummedah K, Kimmich C, et al. Localized immunoglobulin light chain amyloidosis: Novel insights including prognostic factors for local progression. *Am J Hematol.* 2020;95(10):1158–69. doi: 10.1002/ajh.25915.
83. Охота В.К., Рыжко В.В., Ковригина А.М. и др. Болезнь тяжелых цепей-μ в сочетании с системным амилоидозом и неамилоидными депозитами. *Трудности диагностики и терапии. Гематология и трансфузиология.* 2020;65(2):190–207. doi: 10.35754/0234-5730-2020-65-2-190-207. [Okhota VK, Ryzhko VV, Kovrigina AM, et al. μ-Heavy chain disease associated with systemic amyloidosis and non-amyloid deposits. Difficulties in diagnosis and therapy. *Russian journal of hematology and transfusiology.* 2020;65(2):190–207. doi: 10.35754/0234-5730-2020-65-2-190-207. (In Russ)]